UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 17

Contribution à l'étude du traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1948

DEVANT LA

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Jeannine SCHAPIRE

Diplômée de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle

JURY. MM. ROQUES, *Président.*
SOREL.
BOUNHOURE. *Assesseurs.*
LASSERRE.
GÉRAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE LION
23, RUE CROIX-BARAGNON, 23
—
1948

Contribution à l'Étude du Traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 17

Contribution à l'étude du traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1948

DEVANT LA

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Jeannine SCHAPIRE

Diplômée de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle

JURY. MM. ROQUES, *Président.*
SOREL.
BOUNHOURE. *Assesseurs.*
LASSERRE.
GÉRAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE LION
23, RUE CROIX-BARAGNON, 23
1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen.	CALVET
Assesseur.	LEFEBVRE
Doyens honoraires.	GORSE BARDIER

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MER
CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGA
DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie.	RISER
Clinique médicale.	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale.	GARIPUY
Physiologie.	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer.	DUCUING
Physique biologique et médicale.	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	NANTA
Chimie et toxicologie.	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale.	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique.	LEFEBVRE
Anatomie.	VALLOIS CLERMONT
Histoire naturelle.	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture.	SOREL (R.)
Pharmacie.	CAUJOLLE
Pathologie interne.	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale.	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	N...
Clinique des maladies des voies urinaires.	FABRE (P.)
Matière médicale.	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climathologie.	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique.	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique.	CALMETTES
Chimie biologique.	MONNIER (P.)
Médecine légale et Médecine du travail.	PLANQUES
Histologie et embryologie.	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie.	BAISSET
Anatomie.	COULOUMA
Obstétrique.	M. GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie.	LAZORTHES
Histologie.	BIMES, ch. des t.
Médecine.	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE (J.)
Ophtalmologie.	DEODATI
Chimie Médicale.	VALDIGUIE
Physique Médicale.	MARQUES
Chirurgie.	VIRENQUE GRIMOUD RIEUNAU DIEULAFE DAMBRIN (P.)
Pharmacie.	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique.	BLANC
Histoire Naturelle et Parmaceutique.	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes.	GARIPUY
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes.	GUILHEM
Chimie pathologique.	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique.	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale.	BLANC
Stomatologie.	CADENAT
Physique parmaceutique.	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie.	BASEX
Législation pharmaceutique.	BOUISSET
Clinique de la tuberculose.	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Microbiologie.	BOUISSET
Parasithologie.	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHO
Chimie analytique.	BLANC
Hydrologie et géologie.	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale.	THOMAS
Parmacodynamie.	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène.	LAPORTE
Urologie.	LHEZ
Ophtalmologie.	DEODATI
Neuro-chirurgie.	LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngologie.	CLAUX

Secrétaire de la Faculté. M. DUCROS

La Faculté déclate n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEUVEN

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage bien faible de toute mon affection et de toute ma gratitude.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. ROQUES

Professeur de Clinique Médicale.

Officier de la Légion d'Honneur.

Pour l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir présider cette thèse. En témoignage de profonde et respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile.

En respectueux hommage.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOUNHOURE

Médecin-Chef des Hôpitaux.
Chargé de Cours à la Faculté.

Pour la haute bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LASSERRE

Médecin Phtisiologue des Hôpitaux.
Chargé de Cours à la Faculté.

Avec tous nos remerciements pour les marques de sympathie qu'il nous a manifestées au cours de nos études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. GERAUD

En témoignage de sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BOLLINELLI

Médecin-Assistant.

Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé dans son élaboration.

En témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. RUFFIE

Médecin-Assistant.

Pour l'aide qu'il a bien voulu nous accorder.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

MEIS et AMICIS

INTRODUCTION

Dans ce travail nous nous proposons d'exposer les dernières acquisitions en ce qui concerne le traitement chimique des hyperthyréoses, ou d'une façon plus générale, des dysthyroïdies.

Dès 1932, à la suite d'un ensemble de travaux, des physiologistes anglo-saxons montrèrent qu'un certain nombre de dérivés organiques exerçaient sur la thyroïde une action plus ou moins élective, qualifiée tour à tour de goitrigène, d'anthyroïdienne, d'antibasedow et de thyroïdectomie chimique, dont on a reconnu qu'elle correspondait à une inhibition de la fonction endocrine de la glande.

En 1942, Astwood transpose sur le plan clinique, les essais de laboratoire, effectués avec la thiourée et le thiouracile, et il en publie les premiers résultats.

En 1944, D. Bovet, J. Bablet et J. Fournel, en France, proposent le traitement des hyperthyréoses par l'amino-thiazol.

Ce corps, connu depuis longtemps, mais dont l'action antithyroïdienne a été fortuitement découverte, se révèle aussi efficace et bien mieux toléré que les corps de la série thiourée dont il est proche parent.

Nous avons pu réunir un certain nombre d'observations de malades traités par l'amino-thiazol; c'est le résultat de ces observations que nous voulons rapporter ici, après avoir rappelé les divers moyens thérapeutiques dont on disposait jusqu'à ces derniers temps et après avoir précisé ce qu'étaient au point de vue chimique ces substances antithyroïdiennes.

Les Disthyroïdies et leur traitement avant les antithyroïdiens de Synthèse

I. — La maladie de Basedow et la notion d'hyperthyroïdie.

GRAVES en 1836, BASEDOW en 1840, décrivirent les premiers une maladie faite de l'association d'un goître, de tachycardie, d'exophtalmie et de tremblement. C'était la maladie de Graves-Basedow, communément appelée goître exophtalmique. Si par la suite, au point de vue clinique, la maladie devait s'enrichir de nombreux signes on ne connaissait pratiquement rien quant à leur signification, tout juste les rapportait-on à une origine thyroïdienne. Ce n'est que plus tard, avec l'ère biochimique, à partir de 1900, avec la découverte de la relation entre la thyroïde et le métabolisme de l'iode, avec l'isolement de la thyroxine par KENDALL, et surtout avec la possibilité de mesurer le métabo-

lisme basal qu'apparaît la notion d'un trouble général du métabolisme organique. Dès lors, l'hyperfonctionnement thyroïdien représente l'élément fondamental de la maladie de Graves-Basedow, qui apparaît ainsi comme un syndrome d'hyperthyroïdie.

L'acquisition de cette notion d'hyperthyroïdie est un fait essentiel, car elle va permettre :

— De grouper dans un même cadre :

— Les thyroïdoses hyperplasiques diffuses hyperfonctionnelles dont le type est la maladie de Basedow.

— L'adénome thyroïdien toxique, individualisé par PLUMMER, dû le plus souvent à la basedowification d'un goître banal.

— Les syndromes d'hyperthyroïdie proprement dite, faits avant tout de signes d'hyperfonctionnement, mais où il manque les signes de la série basedowienne ou les signes de thyréotoxicose.

— D'axer la thérapeutique vers un point commun, c'est-à-dire de remplacer le traitement symptomatique de l'époque de TROUSSEAU, par un traitement pathogénique : lutter contre l'hyperfonctionnement thyroïdien.

Le terme de maladie de Basedow, s'il doit continuer à exister en tant que syndrome clinique, doit sur le plan physio-pathologique céder la place au terme plus large d'hyperthyroïdie ou mieux d'hyperthyréose.

II. — Elargissement du cadre nosologique et notion de dysthyroïdie.

Mais cet hyperfonctionnement thyroïdien ne pouvait tout expliquer et il faut admettre qu'un certain nombre de symptômes de la maladie est conditionné par

une hypertonie neuro-végétative. Hyperthyroïdie et hypersympathicotonie peuvent exister isolément ou s'associer, et c'est ainsi qu'à côté des syndromes d'hyperthyroïdie, associés ou non à une dystonie neuro-végétative, se placent les états parabasedowiens essentiellement faits de signes d'hypertonie neuro-végétative sans signes d'hyperthyroïdie (Métabolisme basal normal).

Au point de vue thérapeutique, ces états ne relevaient plus du traitement des hyperthyroïdies, mais d'une médication sédative.

En réalité, les corrélations sont très étroites entre glandes endocrines et système neuro-végétatif et le fonctionnement thyroïdien a une action considérable sur l'équilibre neuro-végétatif.

L'élévation du métabolisme basal ne traduit qu'un trouble quantitatif du fonctionnement thyroïdien, mais celui-ci peut être vicié qualitativement sans que pour cela il y ait hyperthyroïdie, et c'est la notion plus juste de « dysthyroïdie », de dysfonctionnement thyroïdien qui doit venir remplacer celle d'hyperthyréose.

Dysthyroïdie rend mieux compte des différents troubles, englobant aussi bien la notion d'hyperfonctionnement glandulaire que celle d'hypersympathicotomie.

Ainsi lorsqu'on veut définir la position respective des états parabasedowiens et des hyperthyroïdies vraies plusieurs attitudes sont possibles :

1° Celle de Marcel Labbe et d'un grand nombre d'auteurs qui séparent nettement ces deux groupes nosologiques;

2° Celle des Anglo-Saxons et des Roumains, qui pensent qu'il n'y a pas de différence de nature entre

les syndromes parabasedowiens et les hyperthyroïdies vraies, car il existe de nombreux faits de passage, et chez un même malade on peut voir l'un de ces états succéder à l'autre.

Les états parabasedowiens rentrent dès lors dans le cadre des dysthyroïdies et le problème thérapeutique se trouve quelque peu modifié.

— Dans les hyperthyroïdies on agit systématiquement, en diminuant l'hyperfonctionnement de la glande.

— Dans les états parabasedowiens on se contentait d'une médication sédative qui était bien souvent insuffisante ou inefficace. Il paraît plus logique et plus rationnel de vouloir agir qualitativement sur le dysfonctionnement de la glande.

C'est sur ce dernier point que nous voulons insister dès maintenant. Ajouter au traitement classique des hyperthyroïdies un produit qui ait une action antithyroïdienne dans le double sens qualitatif et quantitatif, en quelque sorte une action euthyroïdienne. Des états parabasedowiens où la médication sédative fut sans effet ont été améliorés par l'amino-thiazol, ce qui confirme le bien fondé du rapprochement des syndromes parabasedowiens et hyperthyroïdiens, et leur classement dans le cadre des dysfonctionnements thyroïdiens.

III. — Rappel des moyens thérapeutiques antithyroïdiens.

Quelles que soient les conceptions étio-pathologiques des dysthyroïdies, il faut retenir en pratique que

le lieu électif d'action des diverses thérapeutiques doit se faire au niveau du corps thyroïde, en modifiant ou en supprimant sa fonction.

Si l'on excepte la physiothérapie — qui n'a d'ailleurs peut-être pas dit son dernier mot — avant les antithyroïdiens de synthèse, deux thérapeutiques seulement prétendaient réellement à l'efficacité :

— La chimiothérapie avec l'iode et ses dérivés.

— La chirurgie avec la thyroïdectomie subtotale.

L'iodothérapie se pratique à l'aide de la solution iodo-iodurée dite de Lugol. L'iode trouvera son indication dans les formes atténuées, car dans les autres cas, il est exceptionnel d'obtenir une guérison durable par la seule iodothérapie. L'iode et la thyroxine peuvent garder leurs indications comme traitement préopératoire et post-opératoire pour lequel elles constituent un adjuvant de valeur.

La chirurgie, actuellement bien maîtresse de ses techniques, apparaît comme le traitement de choix. Elle reconnaît des indications d'autant plus larges que les autres thérapeutiques se sont montrées inefficaces. Les résultats sont bons, le goître est supprimé, le syndrome toxique régresse rapidement, puis disparaît et à distance, ces résultats se maintiennent intégralement. Les récidives ne dépassent pas 10 %, la mortalité varie de 1 à 3 %, elle est due presque toujours à une crise aiguë post-opératoire.

Mais avant d'employer le traitement sanglant, n'est-il pas plus rationnel de vouloir essayer auparavant les moyens biochimiques agissant sur le fonctionnement thyroïdien.

C'est alors que se pose la question d'accorder ou de refuser droit de cité à une nouvelle thérapeutique des syndromes dysthyroïdiens. Cette nouvelle thérapeutique est représentée par les antithyroïdiens de synthèse essentiellement l'amino-thiazol.

Les Antithyroïdiens de Synthèse

Les physiologistes Anglo-Saxons qui, les premiers, attirèrent l'attention sur les antithyroïdiens s'efforcèrent dans leurs travaux d'identifier les éléments responsables des goîtres alimentaires observés chez certains animaux de laboratoire. En 1932, MARINE recherchant l'origine des goîtres alimentaires du lapin, antérieurement décrits par CHESNAY, constate une augmentation du poids de la thyroïde chez les animaux traités par l'acétonitrile. En 1941, MACKENSIE et Mac CALLUM observent une hyperplasie thyroïdienne chez des rats intoxiqués par la sulfaguanidine. Des réactions thyroïdiennes semblables sont obtenues par RICHTER et CLISBY avec la phenylthiourée et, en 1942, par KENNEDY avec l'allylthiourée.

A l'intérêt que ces recherches revêtaient au point de vue pharmacologique, physiologique, endocrinologique et anatomo-pathologique, est venu s'ajouter celui que présentait la possibilité de leur application thérapeutique.

En 1943, ASTWOOD, aux Etats-Unis, rapporte les premiers résultats du traitement de la maladie de Basedow par deux substances antithyroïdiennes : la thiourée et le thiouracile. Ces résultats semblent remarquables, quant à l'évolution de la maladie, mais dans de nombreux cas, les malades ont présenté différents accidents d'intolérance. La thiourée provoque fréquemment des nausées, parfois des érythèmes et plusieurs malades traités par le thiouracile ont présenté une agranulocytose sévère.

L'amino-thiazol, antithyroïdien français, ne le cède en rien aux produits étrangers, quant à l'activité et les accidents d'intolérance qui lui sont imputables sont beaucoup plus rares.

Nous avons expérimenté le seul amino-thiazol, notons toutefois les points communs qu'il présente avec les antithyroïdiens étrangers :

— Leurs résultats se rejoignent;

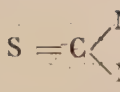
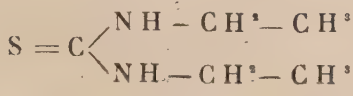
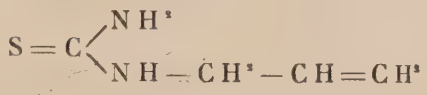
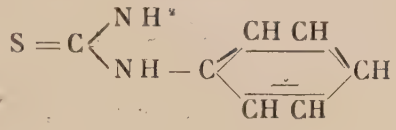
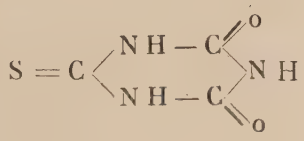
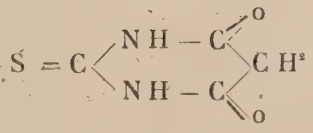
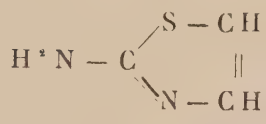
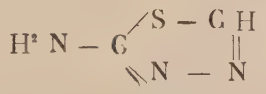
— Leur mécanisme d'action paraît identique;

— Leur composition chimique comporte un même groupement organique.

Les antithyroïdiens de synthèse les plus actifs se rencontrent dans la série de la thiourée, celle-là même qu'ASTWOOD expérimenta.

Nous allons donner dans le tableau ci-dessous les formules de ces différents corps.

FORMULES

Série aliphatique	THIOURÉE	
	DIETHYLTHIOURÉE	
	ALLYLTHIOURÉE	
Série Aromatique	PHENYLTHIOURÉE	
Série Hétérocyclique	A.THIO-2-BARBITURIQUE	
	THIOURACILE	
	AMINOTHIAZOL	
	AMINOTHIODIAZOL	

Le radical NH-CS-NH est responsable de l'activité antithyroïdienne et Astwood définit ainsi les trois propriétés de ces corps :

1° Ils entravent la production de l'hormone thyroïdienne;

2° Ils sont plus ou moins cytotoxiques pour les cellules thyroïdiennes;

3° Ils provoquent secondairement la mise en liberté de la thyréostimuline, par carence de la fonction thyroïdienne.

L'AMINO-THIAZOL ANTITHYROIDIEN FRANÇAIS

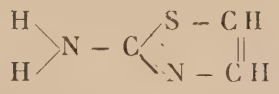
Indépendamment des travaux anglo-saxons, en France, des laboratoires de recherche furent amenés à étudier, en 1943, l'action antithyroïdienne de l'amino-thiazol.

A cette époque, il fut constaté que les ouvriers occupés à la préparation de l'amino-thiazol — corps servant à la fabrication du sulfathiazol — présentaient, dans une proportion insolite, des goîtres non accompagnés de troubles fonctionnels ou généraux et que ces goîtres régressaient spontanément, dès que les sujets étaient changés d'atelier. Une surveillance clinique plus poussée révéla que le métabolisme était plutôt abaissé (jusqu'à 18 %). Le produit était donc goîtrigène, mais hypothyréosant.

Le service médical chargé de l'hygiène du travail rencontra même, parmi les ouvriers en observation, un basedowien léger dont l'état fut amélioré après deux mois de travail à l'atelier de l'amino-thiazol. Des expériences de contrôle sur l'animal furent faites et vinrent confirmer histologiquement et biologiquement les premières observations.

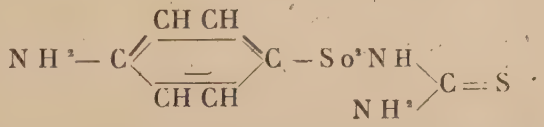
a) Constitution chimique de l'amino-thiazol.

L'amino-2-thiazol, connu dans le commerce sous le nom « d'Abadol » ou 2.921 R. P., est une base aminée dont le noyau hétérocyclique comporte un atome de Soufre, un atome d'Azote et 3 atomes de Carbone. Sa formule développée est la suivante :

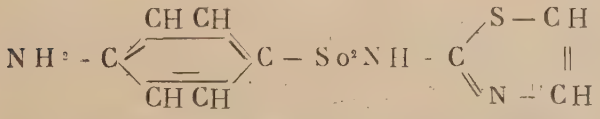


Si l'on compare la structure chimique de la thiourée et de ses dérivés à celle de l'amino-thiazol, on constate que ces corps ont en commun le groupement : N-C-S. Ce groupement est constamment présent dans les produits les plus actifs. Cette corrélation toutefois, n'est pas absolue, puisque certains antithyroïdiens ne renferment pas ce noyau, alors que d'autres corps le contenant sont inactifs.

En effet, certains sulfamides, tels que le para-amino-phenyl-sulfamido-thiourée (Fontamide 2255 R. P.) :



et le para-amino-phényl-sulfamido-thiazol (Thiazomide 2090 R. P.) :



qui le renferment sont expérimentalement peu actifs.

Par contre, le para-amino-phenyl-sulfamide (1162 F),

les acides amino-benzoïques et para-amino-pyénylacétique, qui ne renferment pas ce groupement ont une certaine activité expérimentale.

L'amino-thiazol se présente sous l'aspect d'une poudre blanche cristalline, à reflets jaunes, dont le point de fusion est de 90°. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone et le chloroforme.

b) Etude expérimentale de l'amino-thiazol.

Cette étude a été faite par MM. D. Bovet, J. Bablet et J. Fournel, puis elle a été reprise, mais a toujours abouti aux mêmes résultats.

Nous avons dit que l'effet caractéristique de ces substances antithyroïdiennes consistait en une inhibition de la fonction endocrine de la glande. Le signe le plus précoce de l'action de ces substances est une altération de la structure histologique de la thyroïde. Ce n'est que par la suite, après une période de latence, que l'on peut observer une diminution du métabolisme basal, le ralentissement de la croissance et accessoirement l'hyperplasie apparemment compensatrice de la glande.

Les modifications histologiques observées sur des coupes de glandes thyroïdes d'animaux après ingestion d'amino-thiazol sont caractérisées par un phénomène essentiel : la disparition de la colloïde qui, classiquement, est considérée comme une réserve d'hormone thyroïdienne. Une seule injection d'amino-thiazol — de 0,25/kg. chez le rat — modifie d'nne façon durable la structure de la thyroïde, et en prélevant à intervalles variés, les glandes thyroïdes de différents

rats d'un même lot on peut se rendre compte des transformations successives par lesquelles passe la glande.

— 48 heures après l'injection d'amino-thiazol, on observe déjà un état congestif accompagné d'une raréfaction de la colloïde.

— Du cinquième au quinzième jour, l'épithélium se restaure, mais la colloïde demeure raréfiée.

— Du vingtième au trentième jour, la structure histologique redevient normale, il ne subsiste que de petits groupes de vésicules vides et quelques zones d'aspect nécrotique.

La structure vésiculaire est donc conservée, mais il n'y a plus de colloïde.

Corrélativement aux transformations histologiques par lesquelles elle passe, la glande thyroïde subit d'importantes modifications dans son poids. Ainsi dans la première phase d'intoxication on assiste à une augmentation de volume correspondant à la congestion intense due à l'œdème de la glande. Plus tard, il y a une chute de poids en rapport avec les phénomènes nécrotiques, puis à nouveau hypertrophie due à la restauration épithéliale qui multiplie le nombre d'acini qui commencent à se remplir de colloïde. C'est la phase de goître toxique. Les phénomènes de nécrose et les réactions dégénératives s'opposent à la prolifération secondaire des épithéliums. Lorsque les épithéliums glandulaires sont à peine touchés — comme c'est le plus souvent le cas dans les intoxications par l'amino-thiazol — la réaction hypertrophique est particulièrement marquée.

La thérapeutique des états basedowiens, et en particulier les résultats durables du traitement, dépendent

vraisemblablement de l'établissement de ces zones dégénératives autant que de l'inhibition très passagère de la synthèse hormonale.

La mobilisation de la colloïde, sa résorption et sa disparition progressive d'une part, l'hyperplasie de la glande thyroïde d'autre part, évoquent les phénomènes réunis sous le nom « d'activation thyroïdienne », caractérisant essentiellement l'action simulante de l'hormone préhypophysaire thyréotique. Elles rappellent également les lésions principales de la maladie de Basedow. Cela paraît d'autant plus paradoxal qu'il y a correspondance de réactions physiologiques diamétralement opposées :

— Il y a hypothyroïdisme et disparition de la synthèse hormonale, au cours de l'intoxication par l'aminothiazol et les thiourées.

— Il y a, au contraire, hyperthyroïdisme et élévation du métabolisme basal dans l'activation thyroïdienne provoquée par l'administration d'hormone hypophysaire.

Les points communs aux images d'activation et d'intoxication sont, à côté de la raréfaction de la colloïde, la formation de vacuoles de Bensley et Anderson, l'allongement des cellules vésiculaires (cellules en dôme), le polymorphisme nucléaire.

A des états physiologiques opposés correspondent donc des aspects très voisins. Cela rend très difficile l'établissement de rapports définis entre l'état fonctionnel de la glande et les aspects morphologiques qu'elle revêt.

En 1942, dans un mémoire publié en Suisse, PONSE et ALTSCHULER, admettent que la cellule thyroïdienne présente une activité sécrétrice bipolaire. Si la sécrétion est facile à reconnaître sur les coupes, la difficulté réside dans le fait que la sécrétion basale directe est histologiquement indécelable.

Au point de vue pharmacodynamique, l'action de l'amino-thiazol apparaît remarquablement élective et ne semble avoir aucune influence particulière sur les autres glandes endocrines.

L'amino-thiazol est un corps relativement peu toxique, rapidement détruit par l'organisme, sans effet tensionnel et sans action sur le tonus des muscles lisses. La dose mortelle pour la souris est d'environ 0,30/kg.

Signalons enfin, que l'amino-thiazol traverse le placenta et peut provoquer sur les glandes thyroïdes du fœtus des modifications semblables à celles que subissent les thyroïdes maternelles. De même l'amino-thiazol passe dans le lait des femelles qui allaitent et entraîne les mêmes effets. Ce ne sont là que des actions passagères qui disparaissent totalement, après un certain laps de temps. Il semble cependant contre-indiqué chez la basedowienne gestante et allaitante.

c) Mode d'action de l'amino-thiazol.

Les corps antithyroïdiens agissent selon toute vraisemblance, en s'opposant à l'édification de l'hormone thyroïdienne.

Deux faits expérimentaux plaident en cette faveur :

— Les antithyroïdiens sont sans effet, si l'on admi-

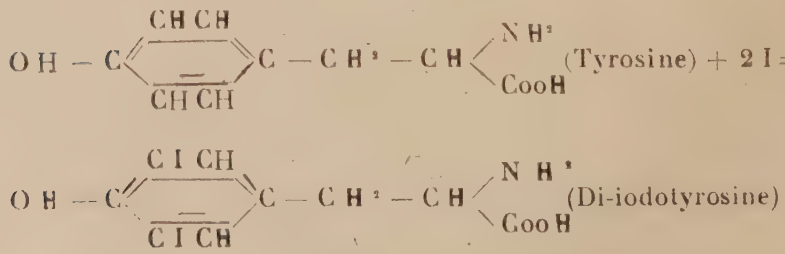
nistre en même temps qu'eux de la thyroxine. Ce qui exclut l'idée d'une neutralisation extra glandulaire de l'hormone;

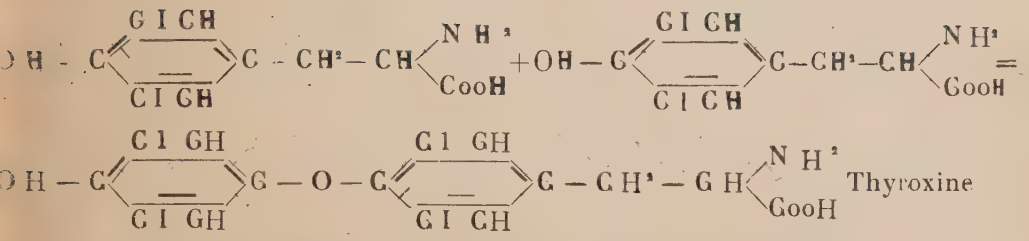
— Par ablation de l'hypophyse, on supprime la réaction hyperplasique de la glande thyroïde aux substances antithyroïdiennes; mais on n'empêche pas l'hypothyroïdie.

L'on peut admettre, à la suite des travaux de MACKENSIE et d'ASTWOOD, que les antithyroïdiens de synthèse agissent par inhibition de la synthèse hormonale.

Pour bien comprendre ce mécanisme, il importe de rappeler succinctement comment s'effectue la sécrétion thyroïdienne et quelles sont les actions régulatrices auxquelles elle obéit.

Les différentes phases de la synthèse hormonale de la thyroïde par l'organisme ont été établies par HARRINGTON et ses élèves en utilisant l'iode radio-actif. Sans vouloir entrer dans les détails des inter-réactions biochimiques, nous pouvons dire que l'action de l'iode sur la tyrosine aboutit à la di-iodo-tyrosine et que secondairement la thyroxine apparaît par scission de deux molécules de di-iodo-tyrosine :





La condensation de la di-iodo-tyrosine en thyroxine se fait sous l'influence enzymatique de peroxydases, favorisant le processus d'oxydation.

On peut admettre que les substances antithyroïdiennes peuvent agir selon deux modes différents :

— Soit au stade I, sur la synthèse hormonale, en empêchant la fixation de l'iode sur la tyrosine;

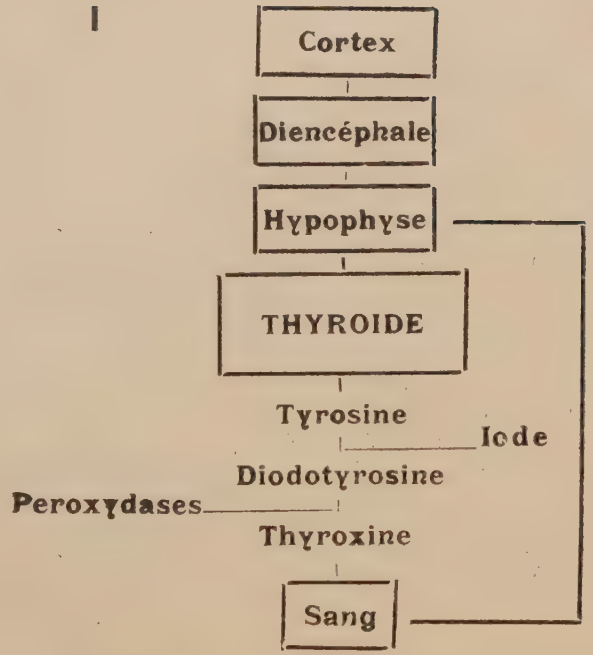
— Soit au stade II, en inhibant le processus d'oxydation favorisé par les peroxydases.

De toute façon, il en résulte une diminution de la thyroxine.

Comment expliquer la coexistence, avec cette hypothyroïdie, d'une hyperplasie du corps thyroïde ?

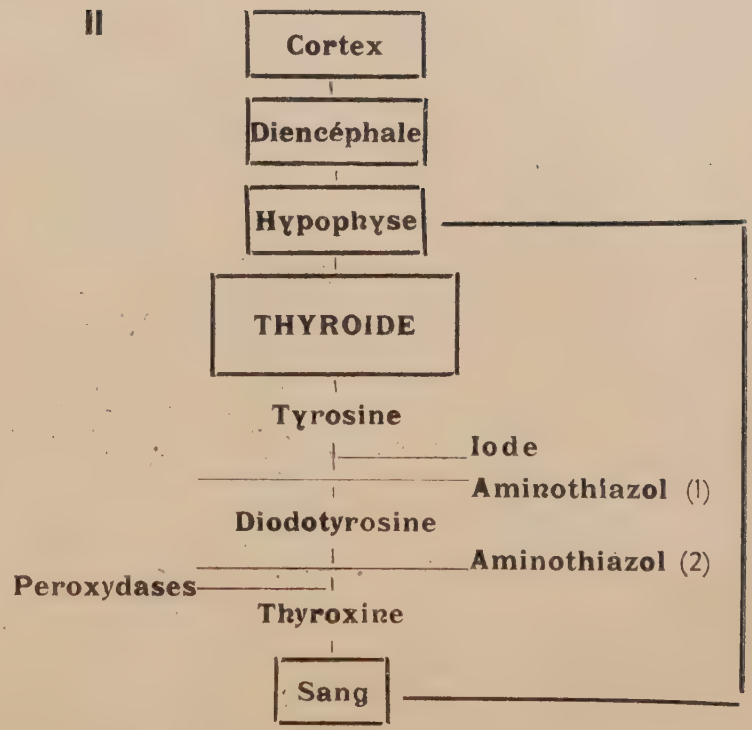
Nous savons que l'équilibre thyroïdien est assuré par l'hormone thyréotique ou thyréostimuline, élaborée par l'hypophyse antérieure, dont l'activité est elle-même subordonnée à la tension du sang en thyroxine. Lorsque celle-ci diminue, une hypersécrétion antéhypophysaire réflexe excite aussitôt le corps thyroïde qui tend à s'hypertrophier pour produire davantage de thyroxine. Mais les antithyroïdiens, amino-thiazol comme thiourée, coupent le processus chimique de la synthèse de la thyroxine et l'hyperplasie de la glande thyroïde s'exerce ainsi à vide.

I



SYNTHÈSE NORMALE

II



1) L'Aminothiazol empêche la Synthèse normale.

2) L'Aminothiazol empêche le processus d'oxydation par les Peroxydases.

L'hypertrophie réactionnelle de la glande apparaît dans le circuit régulateur « Hypophyse-Thyroïde », comme une réaction de compensation inutile.

En résumé, l'étude expérimentale des substances antithyroïdiennes de synthèse nous a montré qu'elles comportaient trois propriétés principales :

a) Elles entravent la production de l'hormone thyroïdienne;

b) Elles sont plus ou moins cytotoxiques pour les cellules thyroïdiennes;

c) Elles provoquent secondairement la mise en liberté de thyréostimuline qui, à faible dose, engendre à son tour l'hyperplasie thyroïdienne.

Cette hyperplasie n'est cependant pas une réaction compensatrice puisque c'est la synthèse même de l'hormone qui est paralysée.

L'Aminothiazol en Thérapeutique

Nous présenterons tout d'abord les observations que nous avons pu recueillir en notant les résultats favorables que nous avons obtenus et en signalant les incidents que nous avons eu à déplorer. Nous indiquerons ensuite les incidents observés par ailleurs et nous conclurons sur la valeur et sur la place que l'Abadol nous paraît devoir tenir dans la gamme des moyens thérapeutiques de lutte contre les hyperthyréoses.

Nous avons pu réunir 65 observations de syndromes dysthyroïdiens traités par l'amino-thiazol.

Remarquons d'abord d'un point de vue général que l'affection prédomine chez la femme, celle-ci représentant les deux tiers des cas, et qu'elle survient chez la femme encore jeune, l'âge moyen de nos malades étant de 40 ans.

Notons ensuite et surtout que ces observations sont représentées par :

37 cas d'hyperthyroïdie;

17 cas de maladie de Basedow proprement dite;

7 cas de Parabasedow;

4 cas d'adénome toxique.

Dans tous les cas que nous rapportons nous avons administré l'amino-thiazol uniquement par voie buccale, à une dose moyenne de 0,40 par jour. Nous avons fait des cures prolongées pouvant aller jusqu'à 2 et 3 mois. Ces cures, nous les avons conduites à l'aide des courbes de poids, du rythme cardiaque et du métabolisme de base. Il faut s'efforcer d'amener le sujet au poids théorique correspondant à sa taille, son âge, son sexe et à sa morphologie. Le pouls doit avoir une valeur légèrement en dessous de la moyenne. Mais la courbe du métabolisme basal est de beaucoup la plus importante et doit être renouvelée tous les mois.

De tous les cas que nous avons pu grouper nous ne retiendrons que 16 observations, la plus grande partie en effet de nos malades n'ayant été traités que depuis quelques mois seulement et un recul insuffisant nous empêchant de juger des résultats de l'amino-thiazol-thérapie en ce qui les concerne.

En outre dans 12 cas nous avons dû interrompre le traitement par suite d'incidents que nous détaillerons ultérieurement.

Ces 16 observations pour lesquelles le recul nécessaire qui peut nous permettre de conclure à l'efficacité de l'Abadol est atteint sont faites :

De 10 cas d'hyperthyroïdie;

De 3 cas de maladie de Basedow;

De 3 cas d'état Parabasedowien.

a) Observations d'hyperthyroïdies.

OBSERVATION N° 1

M. J., 47 ans, sans antécédent jusqu'en 1946, époque à laquelle il ressent une sensation de fatigue générale et d'inaptitude au travail. Une analyse d'urines pratiquée le 10 octobre révèle la présence de glucose = 2,50/1; urée sanguine = 0,67 et la glycémie s'élève à 1,50. Il n'y a pas de modification de la formule sanguine. Le malade est mis au régime de restriction hydro-carbonée et l'urée baisse à 0,51, mais le malade se plaint de coliques abdominales avec 3 à 4 selles par jour; il présente par ailleurs une expectoration parfois hémoptoïque, l'examen des crachats est négatif ainsi que la radiographie pulmonaire. Une sensation énorme de fatigue et d'instabilité domine tout ce tableau clinique auquel vient s'ajouter un amaigrissement de 22 kgs. C'est dans ces conditions qu'il se présente chez le Professeur ROQUES, le 23 février 1947. Le sujet est pâle, amaigri avec une certaine

fixité du regard et une agitation manifeste dans le comportement. L'examen pratiqué montre un éréthisme cardiaque considérable, un pouls à 140 debout et 120 couché, un éclat considérable des bruits cardiaques. Toutes les artères accessibles sont fortement pulsatiles. On note aussi une légère hypertrophie du corps thyroïde qui est le siège de battements tumultueux et où la pression du sthétoscope provoque un souffle continu intense. La tension artérielle est de 16-9. Il existe un tremblement léger au niveau des doigts dans l'attitude du serment. Le métabolisme basal pratiqué dans les jours qui suivent donne une élévation de 74 %. Le malade est immédiatement mis au traitement aminothiazolé, à la dose de 4 comprimés par jour pendant 20 jours.

Quinze jours plus tard les résultats sont satisfaisants, l'agitation a diminué, le pouls est à 100 debout et 90 couché, la sensation de fatigue diminue. La glycosurie a disparu sans que le malade suive le régime.

Le 10 mars. — On note une augmentation de poids de 3 kgs., accompagnée d'une sensation de mieux-être. Les troubles intestinaux par contre subsistent. L'Abadol est continué à la même dose 20 jours par mois.

Le 6 mai. — Le malade a repris 14 kgs., ce qui lui donne un poids de 72 kgs. pour une taille de 1 m. 73, il persiste un très léger tremblement, le pouls est de 92 debout et 80 couché. Il se plaint uniquement de courbatures lombaires et de fatigue à la marche. Le même traitement est poursuivi.

Le 24 juillet. — Poids stationnaire. Bon état général. Pouls : 92 debout, 88 couché. Tension 15-8. Plus

de turgescence thyroïdienne, plus de souffle. Pas de tremblement. Faciès normal, mais une certaine fébrilité dans l'allure. Ni sucre, ni albumine dans les urines. L'Abadol est bien toléré et continué à la même dose et sur le même rythme.

Le malade revu dans le courant de décembre a repris ses occupations dans un bureau, sans fatigue appréciable. Son état est tout à fait satisfaisant. L'Abadol est supprimé.

OBSERVATION N° 2

Mme C., 49 ans, présente un syndrome d'hyperthyroïdie en relation avec la ménopause, fait de tachycardie permanente et de tremblement des plus net. Pas de goître, pas d'exophtalmie, tout au plus un certain éclat du regard. L'amaigrissement est sensible, et la mesure du métabolisme basal montre une augmentation de 30 %. Tout ceci au mois de juin 1946. Pendant trois semaines, elle est traitée par l'aminothiazol, qui est très bien supporté et un mois plus tard on peut juger de l'amélioration par : une diminution nette de la tachycardie, une augmentation modérée du poids (1 kg. 500) et un métabolisme augmenté seulement de 11 %.

En novembre 1946, l'amélioration se maintient et même s'accentue. Le pouls est à 70, plus de tremblement et la malade a repris 3 kgs. Le métabolisme enfin, est à plus 8 %.

En avril 1947, les résultats acquis paraissent définitifs.

OBSERVATION N° 3

Mme M., 48 ans, présente des signes d'hyperthyroïdie sans tremblement, ni goître, mais avec une exophtalmie légère et surtout des troubles du rythme cardiaque (tachycardie avec extra-systoles et dyspnée d'effort). L'amaigrissement est important et le métabolisme est augmenté de 32 %. Traitée par l'amino-thiazol, sans incidents, les résultats sont sensibles sur les troubles cardiaques et sur le poids corporel au bout d'un mois. Le métabolisme par contre est maintenant monté à 36 % et on note une légère intumescence du corps thyroïde. Par la suite, deux autres cures d'Abadol sont instituées et amènent la guérison.

Le 9 juillet 1947, les crises dyspnéiques n'existent plus, le pouls se maintient à 80 sans extra-systole. On note une augmentation pondérale de 2 kgs. et le métabolisme est à —6 %.

Le 18 août, la guérison se maintient. Le malade a encore repris 2 kgs. et le métabolisme est à —5 %.

OBSERVATION N° 4

Mme R., 52 ans. Syndrome hyperthyroïdien avec extra-systoles et tachycardie; tremblement et petit goître parenchymateux diffus, pas d'exophtalmie. L'amaigrissement est notable et le métabolisme augmenté de 44 %. L'aminothiazolthérapie est instituée, elle ne provoque aucun incident, mais au contraire amène des résultats favorables.

Le 12 mai — deux mois après — on a une augmentation pondérale de 2 kgs., la disparition du trem-

blement, la diminution de la tachycardie avec persistance de quelques extra-systoles. Le métabolisme de base n'est plus qu'à +31,4 %.

Le 17 juin, augmentation de poids de 3 kgs., métabolisme à +14 %.

Le 9 septembre, le malade a encore repris 2 kgs. et le métabolisme n'est plus qu'à +11 %. Le goître n'est pas modifié, mais les autres signes ont disparu.

OBSERVATION N° 5

Mme S., 24 ans, présente lorsque nous la voyons, le 3 janvier 1947, un syndrome hyperthyroïdien fait essentiellement d'une tachycardie avec quelques extra-systoles et d'un amaigrissement important. On ne note ni tremblement, ni exophtalmie, tout au plus un corps thyroïde légèrement hypertrophié. C'est une hyperthyroïdie modérée avec élévation du métabolisme basal de 29 %. Nous avons administré l'amino-thiazol à la dose de 4 comprimés pendant 20 jours, il a été fort bien toléré et le 3 février l'augmentation du métabolisme n'est plus que de 17 %.

OBSERVATION N° 6

M. H., 19 ans, présente le 4 décembre 1946, un état hyperthyroïdien fruste fait seulement d'une tachycardie à 110-120 et d'une élévation de 29 % du métabolisme. Il est traité sans incident par 3 comprimés d'Abadol, 20 jours par mois pendant 2 mois. Revu le 28 février 1947, son pouls et son métabolisme basal sont normaux et les résultats se maintiennent.

OBSERVATION N° 7

Mme V., 33 ans, présente un petit goître diffus, battant, avec éréthisme cardio-vasculaire et une augmentation de 37 % du métabolisme. Elle n'a ni tremblement, ni exophtalmie, mais accuse un amaigrissement de plusieurs kilogs en quelques mois. L'amino-thiazol donné à partir du 3 décembre à la dose de 3 comprimés 20 jours par mois pendant 2 mois, amène au bout de 15 jours la disparition de la tachycardie et le 4 février nous pouvons constater une augmentation de poids de 5 kgs. et une diminution du métabolisme basal à 25 %.

OBSERVATION N° 8

M. L., 57 ans, vient consulter, le 25 juillet 1946, pour fatigue générale et gros amaigrissement. Il présente à l'examen un tremblement des extrémités, un petit goître vasculaire, des signes d'aortite et une élévation du métabolisme de 30 %. Traité par 5 comprimés d'Abadol, associé à la digitale et revu le 8 octobre, son métabolisme est normal, son poids s'est élevé de 3 kgs. 500 et le tremblement a disparu.

OBSERVATION N° 9

M. L., 45 ans, présente un syndrome d'hyperthyroïdie fait de tachycardie avec dyspnée d'effort, d'un léger tremblement, d'un goître vasculaire et d'une perte de poids notable. On ne note pas d'exophtalmie. Son métabolisme, le 7 mars 1947 est à 44 %. Mis à 5 comprimés d'Abadol pendant 20 jours par mois durant 2

mois, le 12 mai, il ne présente plus de signes cardiaques, plus de tremblement, mais son métabolisme est monté à 44,4 %. Revu le 13 juillet, le malade a repris 1 kg. et son métabolisme s'est abaissé maintenant à 13,8 %. La médication étant continuée, le malade revient le 9 septembre, il a repris 5 kgs. et son métabolisme est à 12,5 %.

Dans chacun de ces cas nous voyons que l'amino-thiazolthérapie a amené une guérison complète et durable. Elle a été parfaitement tolérée et a eu une action plus efficace et plus rapide que l'iodothérapie. Elle a remplacé avec succès la thyroïdectomie chirurgicale et ainsi supprimé ses risques toujours à redouter.

OBSERVATION N° 10

M^me^ B., 70 ans, atteinte d'hyperthyroïdie avec tremblement important, tachycardie à 120-130, dyspnée d'effort et de décubitus et signes d'aortite. Amaigrissement important de 20 kgs. Pas d'exophtalmie, très légère hypertrophie de la thyroïde. Métabolisme augmenté de 47 %, le 2 juillet 1947. L'amino-thiazol à la dose de 3 comprimés pendant 20 jours, associé à la digitale, amène le 5 septembre une amélioration de tous les signes, sauf de la dyspnée d'effort, qui persiste et du métabolisme qu'on ne parvient pas à réduire au-dessous de 30 %. L'exérèse chirurgicale est proposée.

Ici, l'amino-thiazol n'a pas amené la guérison, mais il a été un précieux traitement pré-opératoire.

b) Observations de Maladies de Basedow.

OBSERVATION N° 11

Mme A., 37 ans, présente le 6 février 1947 une maladie de Basedow typique avec ses signes essentiels : tachycardie, tremblement, exophtalmie, goître discret et amaigrissement de 10 kgs. La mesure du métabolisme montre une augmentation de 63 %. Elle est traitée avec 3 comprimés d'Abadol pendant 20 jours par mois. Rapidement disparaissent tremblement et tachycardie. Le goître persiste, augmente peut-être même un peu de volume. Un mois après le poids de la malade est augmenté de 3 kgs. et le métabolisme n'est plus qu'à 17 %. L'exophtalmie persiste.

OBSERVATION N° 12

Mme V., 50 ans, a une maladie de Basedow avec métabolisme à 61 %, le 14 avril 1947. Elle a maigri de 7 kgs. 500. Elle présente une tachycardie avec crises dyspnéiques d'effort, tremblement et éclat du regard. Traitée par 5 comprimés d'Abadol en association avec des sédatifs, tous les signes diminuent rapidement et en septembre 1947 la guérison est complète : plus de signes, augmentation nette du poids et métabolisme ramené à la normale (13 %).

OBSERVATION N° 13

M. M., présentait une maladie de Basedow avec métabolisme de base élevé de 51 %. Par ailleurs, tachycardie, tremblement et amaigrissement de 5 kgs.

Tout ceci le 27 juin. Traité par 3 comprimés d'Abadol, les signes disparaissent et en septembre le métabolisme est à 16 %.

c) Observations d'états Parabasedowiens.

Nous allons maintenant rapporter 3 observations d'états parabasedowiens traités par l'Abadol après échec de la médication sédative.

OBSERVATION N° 14

Mme G., 33 ans, présente un état parabasedowien, fait de tachycardie paroxystique avec petit goître diffus, sans tremblement, ni exophtalmie et un métabolisme basal à 12 %. La médication sédative fut sans effet, l'Abadol a amené la disparition de l'éréthisme cardio-vasculaire.

OBSERVATION N° 15

Mme B., 23 ans, mère d'un enfant de un an, présente le 1er juin 1947 de la nervosité, des palpitations et accuse un amaigrissement de 2 kgs. A l'examen on note une tachycardie à 110, une légère hypertrophie du corps thyroïde sans autres signes de la série thyroïdienne, métabolisme à 5 %. Traitée par l'Abadol, 3 comprimés par jour, 20 jours par mois pendant 2 mois. Dès le premier mois, les troubles fonctionnels sont considérablement amendés, le pouls est à 80, la malade a repris 1 kg. A la fin du deuxième mois : pouls à 75 et un nouveau kg. repris. Tous les troubles fonctionnels ont disparu et la guérison se maintient.

OBSERVATION N° 16

Mme V., 40 ans, vue en juillet 1947, se plaint de palpitations, d'insomnie et de dyspnée d'effort. A l'examen, on note une tachycardie sinusale à 100 et une légère hypertrophie du corps thyroïde, avec un petit tremblement. Le métabolisme est à 15 %. L'Abadol à la dose de 3 comprimés, 20 jours par mois, pendant deux mois, amène la disparition complète des troubles fonctionnels à la fin du premier mois. Le résultat se maintient depuis 6 mois.

L'action de l'Abadol dans les états parabasedowiens semble montrer qu'il n'y a pas de différence essentielle entre ces syndromes et les hyperthyroïdies vraies.

Si sur un graphique nous résumons les résultats des cas traités favorablement, en traçant les courbes du pouls, du poids et du métabolisme à l'aide des chiffres moyens, nous voyons que :

— L'action du produit est rapide sur les signes cardio-vasculaires, essentiellement sur la tachycardie dont témoigne ici la courbe du pouls. Ce sont les symptômes qui s'améliorent le plus vite et le plus régulièrement et dans les cas où nous avons associé la digitale, celle-ci s'est montrée bien plus efficace et a même pu être supprimée. (Courbe N° 1).

— L'action du produit se fait sentir sur l'amaigrissement. Celui-ci est d'abord arrêté, puis il y a reprise du poids, plus ou moins importante suivant la perte antérieure (courbe N° 3). Cette reprise n'est pas immédiate' elle ne se dessine guère avant un mois de traitement.

— L'action du produit est des plus nettes sur le chiffre du métabolisme de base. C'est certainement là le test le plus fidèle, qui apporte la preuve de l'efficacité de l'amino-thiazol et qui permet de mesurer son action antithyroïdienne. En accord avec les résultats publiés par ailleurs, le métabolisme baisse régulièrement à partir du deuxième ou troisième mois. (Courbe N° 2).

Ces 3 courbes mettent ainsi en valeur les trois éléments essentiels qui permettent de juger de l'efficacité du produit. Elles montrent que l'action est d'abord rapide, puis progressive, mais jusqu'à un certain chiffre. Par la suite l'amélioration s'effectue beaucoup plus lentement. C'est pourquoi les cures d'amino-thiazol doivent être prolongées longtemps, jusqu'à disparition complète de tous les signes d'hyperthyroïdie. On doit même, selon certains auteurs, arriver jusqu'à une hypercorrection par des cures d'entretien, afin de maintenir les résultats acquis.

Dans bien des cas, il a réalisé un équilibre qui équivaut à une guérison fonctionnelle qu'on parvient à maintenir par une cure d'entretien à doses faibles.

Dans les cas où il s'est révélé insuffisant, dans les cas les plus sévères avec troubles cardio-vasculaires et élévation considérable du métabolisme, l'aminothiazol nous apparaît comme un traitement pré-opératoire largement équivalent à l'iodothérapie, à condition toutefois d'attendre que l'état congestif de la glande thyroïde, provoqué par le médicament, ait régressé.

Dans tous les cas l'action sur le syndrome toxique d'hyperthyréose a été importante et rapide, nous avons vu l'action sur la tachycardie. Le tremblement lui aussi est grandement et rapidement influencé, il disparaît complètement en 8 à 10 jours.

L'action sur les troubles fonctionnels est effective et rapide. En une semaine environ, nous avons vu ou s'atténuer ou disparaître la nervosité, l'irascibilité, l'insomnie, les crises diarrhéiques.

Seuls le goître et l'exophtalmie semblent résister à la thérapeutique. Dans un cas nous avons assisté à une intumescence légère du corps thyroïde, dans un cas le goître a perdu ses caractères vasculaires, dans tous les autres cas, il n'a pas été modifié.

Dans l'ensemble nous pouvons donc conclure favorablement vis-à-vis de l'aminothiazolthérapie, et nous pouvons schématiser et résumer son action en 3 phases :

— Une première phase purement subjective, où dès les premiers jours on voit s'amender : agitation, insomnie, nervosité, palpitations, sueurs.

— Une seconde phase, à partir du dixième jour, où une amélioration objective se manifeste : tachycardie, tremblement s'atténuent ou disparaissent.

— Une troisième phase enfin, métabolique, où la courbe pondérale et la courbe du métabolisme basal se croisent heureusement.

Nous avons eu toutefois à déplorer quelques incidents que nous allons indiquer maintenant.

Nos incidents.

Nous exclurons de ce cadre deux accidents mortels, car ils ne sont nullement imputables à l'aminothiazolthérapie. Il s'agissait d'une mort par embolie au cours d'une thrombose cardiaque et dans l'autre cas d'un rhumatisme cardiaque évolutif.

Dans huit cas nous avons dû interrompre le traitement à la suite d'intolérance digestive.

En dehors de ces intolérances nous avons observé :

— Un cas d'érythème polymorphe (le médicament avait néanmoins préparé l'intervention).

— Un cas d'éruption papuleuse précoce avec réaction fébrile à 38°, l'association avec la di-iodo-tyrosine a tout fait rétrocéder.

— Deux cas de drug fever, qui ont cessé dès l'arrêt du traitement.

Nous n'avons donc pas à signaler d'incidents graves imputables à l'Abadolthérapie. Ces réactions digestives ou cutanées sont du même ordre que celles publiées par ailleurs.

Rappelons cependant que :

— LAYANI a signalé un cas d'agranulocytose, spontanément curable d'ailleurs.

— AZERAD a signalé un cas d'ictère hémolytique.

— PERRAULT, un ictère à type infectieux récidivant à chaque tentative de traitement.

Dans l'ensemble, il semble que les incidents dus à l'amino-thiazol français sont moins graves que ceux provoqués par les antithyroïdiens anglo-saxons, thiourée et thiouracile.

L'amino-thiazolthérapie nous paraît donc être une thérapeutique efficace et si nous voulons en résumer les indications nous distinguerons 3 cas :

— Les cas légers avec syndrome thyréotoxique modéré, goître régulier peu volumineux, où l'on peut choisir entre l'iodothérapie et l'amino-thiazolthérapie; l'iodothérapie est peut-être plus simple, mais moins efficace, elle ne doit garder que les cas intolérants à l'amino-thiazol.

— Les cas moyens avec syndrome thyréotoxique plus marqué où l'iodothérapie ne saurait avoir la prétention que de préparer à l'acte chirurgical, l'amino-thiazol paraît trouver là son indication de choix pouvant remplacer l'exérèse.

— Les cas sévères avec syndrome thyréotoxique grave et défaillance cardiaque marquée où l'amino-thiazol peut donner de brillants résultats ou tout au moins préparer l'exérèse chirurgicale.

En réalité, les limites de l'amino-thiazolthérapie sont bien difficiles à tracer. Ce médicament mérite d'être toujours employé, mais sous le couvert d'une surveillance étroite et de certaines précautions. Il est impossible de juger d'emblée de son efficacité, il est impossible d'établir par avance, pour chaque cas, les doses et la durée de la cure, ce sont là des notions qui varient avec chaque sujet. Ainsi l'amino-thiazol nous paraît devoir occuper une place de premier ordre dans le traitement des syndromes hyperthyroïdiens, mais il ne saurait à lui seul résumer toute la thérapeutique. Il comporte parfois des insuffisances, des difficultés, des inconvénients. C'est un nouveau médicament qui ne détrône pas les autres, mais qui vient augmenter la gamme des moyens thérapeutiques et permettre ainsi plus de souplesse dans les indications des différentes formes d'hyperthyroïdies.

Le traitement par l'amino-thiazol s'adresse à un grand nombre de cas. Il nous paraît simple, efficace. Il faut néanmoins surveiller de près ces malades et les suivre pendant longtemps à l'aide des éléments que nous avons signalés. A cette condition on peut attendre beaucoup de cette thérapeutique et améliorer dans de larges proportions le pronostic des hyperthyréoses.

Conclusion

Nous conclurons notre travail en résumant les résultats que nous avons obtenus.

Nous avons traité 65 cas de dysthyroïdies par l'amino-thiazol. De ces 65 cas, soit que nous ayons dû interrompre le traitement à cause d'intolérance digestive, soit qu'il nous manque le recul suffisant, nous n'en avons retenu que 16 pour lesquels nous pouvons dire que l'amino-thiazolthérapie nous a donné pleinement satisfaction.

Dans les syndromes hyperthyroïdiens, s'il est bien toléré, l'Abadol nous paraît être le traitement de choix.

Dans les syndromes Parabasedowiens, bien qu'un recul suffisant nous manque, l'Abadol nous paraît avoir une action favorable.

Vu :
Le Président de la thèse,
ROQUES

Vu :
Le Doyen,
CALVET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 31 Janvier 1948.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

ALBAHARRY (E.). — Les produits antithyroïdiens. Un nouveau traitement des thyréotoxicoses. (Paris Médical, 10 décembre 1944).

ALBEAUX-FERNET. — Un nouveau traitement de l'hyperthyréose, l'Amino-thiazol, antithyroïdien de synthèse. (Concours Médical, N° 39, 27 septembre 1947).

ARMAND-DELLILLE (P.-F.). — Hyperthyroïdisme. (Médecine et Hygiène (Genève), 1er mai 1946, N° 73).

ASTWOOD (E.-B.). — Traitement des thyréotoxicoses par la thio-urée. (Journal of American Medical Association 122, 8 mai 1943, pp. 78-81).

ASTWOOD, SULLIVAN, BISSEL, TYSLOWITZ. — Action le quelques sulfamides et de la thio-urée sur la fonction thyroïdienne du rat. (Endocrinology XXXII, 2/42). — La nature chimique des produits inhibant la fonction thyroïdienne. (Journal Pharm. Exp. Therapeutic, 1943).

BARELS (C.-Elmer). — Thiouracil, son emploi dans la préparation à l'opération pour hyperthyroïdisme sévère. (Symposium on gynecologic and thyroid surgery, juin 1945, pp. 645-650).

BASTENIE (A.), TAGNON (R.). — Exophtalmie maligne avec ophtalmoplégie à la suite des traitements thyréo-inhibiteurs. (Acta Clinica Belgica, 1946, I 531).

BERGER (R.). — A propos de la préparation à la thyroïdectomie par le thiouracil. (Presse Médicale, N° 39, 24 août 1946, p. 549).

BLUM. — Maladie de Basedow. Etude expérimentale. Schweiz. Med. Woch, LXVIII, 23 juillet 1938).

BOVET, BABLET, FOURNEL. — Les bases expérimentales de la thérapeutique clinique des thyréotoxicoses par l'amino-thiazol et les substances antithyroïdiennes. (La Semaine des Hôpitaux de Paris, 7 octobre 1945, p. 1060).

BRUX (DE). — Le traitement de l'hyperthyroïdie par l'amino-thiazol. (Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse, avril 1945).

CAILLAUD. — Sur la place de l'aminothiazolthérapie dans le traitement de la Maladie de Basedow. (Thèse de Paris, 1946).

COUMEL, COLAS, PELLERAT. — A propos du traitement de la Maladie de Basedow par l'amino-thiazol. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 10 novembre 1944).

DECOURT, VERDIER. — Sur l'action de l'amino-thiazol dans un cas de cachexie hyperthyroïdienne. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 19 Octobre 1945).

DELBARRE (E.). — Bio-synthèse de la thyroxine. (Société de Chimie Biologique, Séance du 19 février 1946. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 28 octobre 1946).

DORE (R.). — Les indications du traitement médical, chirurgical et radiologique du goître. (Union Médicale du Canada 1946, 75, N° 10).

DORE (R.), BOUSQUET (J.). — Goître toxique et thiouracil. (Union Médicale du Canada 75, N° 5, pp. 542-543 (Montreal), mai 1946).

HINSWORTH (H.-P.). — Traitement des thyreotoxicoses par la thiourée. (Lancet II, 16 octobre 1943).
— Thyroïdectomie et thiouracil du goître toxique. (Lancet 1947).

JOLIOT-CURIE, BOVET, COURRIER, HOUREAU, POUMEAU, DELILLE et SUE. — Action de l'amino-thiazol sur la thyroïde du rat. (Société Médicale des Hôpitaux, Séance du 18 mai 1945).

BOLAY (LE). — Application du Radio-Iode dans les états thyroïdiens. (Thèse de Paris 1946).

MACKENZIE (C.-G.), MACKENZIE (J.-B.), COLLUM (E.-U. Mac). — Action des sulfamides et de la thiourée sur la thyroïde et le métabolisme basal. (Endocrinology XXXI, février 1943).

MAHAUX (J.). — La thérapeutique des hyperthyroïdies par le methylthiouracil et l'amino-thiazol. (Acta Clinica Belgica, tome I, fascicule 4, juillet 1946.

MOORE (F.-D.). — Manifestations toxiques de la thérapeutique par le thiouracil. (Journal of American Medical Association, 1946, 130, N° 6).

PELLERAT (J.) et MARAL (R.). — Les antithyroïdiens de synthèse. (Journal de Médecine de Lyon, 1946, 27, N° 643).

PERRAULT, BOVET, DROGUET. — Chimiothérapie nouvelle des hyperthyréoses par l'amino-thiazol (2.921 R. P.). Justifications expérimentales de la méthode. Premiers résultats cliniques. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 27 octobre 1944 et Paris Médical, N° 20, 15 décembre 1944).

PERRAULT, BOVET, DROGUET et JEANTET. — De l'hygiène industrielle à la thérapeutique. L'exemple de l'amino-thiazol antithyroïdien électif. Vérifications expérimentales. Premiers résultats cliniques (Soc. Med. et Hyg. du Travail, 20 novembre 1944, in Archives des Maladies Professionnelles).

PERRAULT, BOVET. — Un antithyroïdien nouveau : l'Amino-thiazol (2.921 R. P.). (Soc. d'Endocrinologie, 25 janvier 1945, tome VI, N° 2 p. 86).

PERRAULT. — Etat actuel de la nouvelle chimiothérapie antithyroïdienne par l'amino-thiazol. (La Semaine des Hôpitaux de Paris, 7 octobre 1945, p. 1071).

PERRAULT, BOVET. — L'amino-thiazol nouvel antithyroïdien électif dans le traitement de la maladie de Basedow (Hyperthyréoses). (Gaz. Méd. de France, mars 1946).

PERRAULT. — Incidents et accidents imputables à l'amino-thiazol. (Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 17 mai 1946, p. 276).

PONSE et ALTSCHULER. — L'activation thyroïdienne. Genève 1942).

SENDRAIL (M.). — Le traitement des hyperthyréoses par les sulfodérivés. (Toulouse Médical 1946-1947, N° 12, pp. 643-649).

TRICOT (R.). — La thérapeutique de l'hyperthyroïdie par les antithyroïdiens de synthèse. (Journal de Médecine et de Chirurgie Pratique, 1946, 117, N° 6).

Table des Matières

Introduction 9

Les Dysthyroïdiens et leur Traitement avant les Antithyroïdiens de Synthèse 11

Les Antithyroïdiens de Synthèse 17

L'Aminothiazol en Thérapeutique 30

Observations 32

Conclusion 47

Imp. LION, 23, rue Croix-Baragnon — TOULOUSE

SCHAPIRE (Jeannine). —

Contribution à l'étude du Traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol.

Toulouse, Imp. Henri LION, 1948, in-8°, 56 pages.

(**Thèse Médecine**, Toulouse, 1948, N° 17).

SCHAPIRE (Jeannine). —

Contribution à l'étude du Traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol.

Toulouse, Imp. Henri LION, 1948, in-8°, 56 pages.

(**Thèse Médecine**, Toulouse, 1948, N° 17).

SCHAPIRE (Jeannine). —

Contribution à l'étude du Traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol.

Toulouse, Imp. Henri LION, 1948, in-8°, 56 pages.

(**Thèse Médecine**, Toulouse, 1948, N° 17).

SCHAPIRE (Jeannine). —

Contribution à l'étude du Traitement des Hyperthyroïdies par l'Amino-Thiazol.

Toulouse, Imp. Henri LION, 1948, in-8°, 56 pages.

(**Thèse Médecine**, Toulouse, 1948, N° 17).